

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, REIBER ISTVÁN DR.², PARAGH GYÖRGY DR.³, KARÁDI ISTVÁN DR.⁴,
PADOS GYULA DR.⁵, JERMENDY GYÖRGY DR.⁶, KISS ZOLTÁN DR.⁷

¹Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Gyula; ²Szt. György Kórház, Székesfehérvár; ³DEOEC, I. Belklinika, Debrecen;
⁴Semmelweis Egyetem, III. Belklinika, Budapest; ⁵Szt. Imre Kórház, Budapest; ⁶Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest;
⁷MULTI-GAP Research Group, Budapest

A NON-HDL-KOLESZTERIN VIZSGÁLATÁNAK JELENTŐSÉGE CUKORBETEGEKBEN

A NON-HDL-KOLESZTERIN (NON-HDL-C) A KEZELÉSI IRÁNYELVEKBEN AZ LDL-KOLESZTERIN (LDL-C) UTÁN MINT MÁSODLAGOS ELÉRENDŐ CÉL SZEREPEL, KÜLÖNÖSEN MAGAS TRIGLICERID (TG)-SZINTTEL JÁRÓ ÁLLAPOTOKBAN (ÍGY DIABÉTESZBEN), DE RUTINSZERŰ ALKALMAZÁSA NEM ÁLTALÁNOS. VIZSGÁLATUNK CÉLJA A NAPI GYAKORLATBÓL NYERT LIPID TERÁPIÁS EREDMÉNYEK ALAPJÁN ANNAK MEGHATÁROZÁSA VOLT, HOGY AZ LDL-C CÉLÉRTÉK ELÉRÉS PRIORITÁSÁVAL SZEMBEN A NON-HDL-C CÉLÉRTÉK ELSŐDLEGES FIGYELEMBE VÉTELE MENNYIVEL SIKERESEBB TERÁPIÁS STRATÉGIÁT EREDMÉNYEZHET. A MULTI GAP (MULTI GOAL ATTAINMENT PROBLEM) VIZSGÁLATSOROZAT 2010 ÉS 2011 ÉVBEN REGISZTRÁLT 2674 CUKORBETEGE KÖZÜL AZ LDL-C 2,5 MMOL/L-ES ÉRTÉKÉT 41,7%, AZ 1,8 MMOL/L CÉLÉRTÉKÉT 26,1% ÉRTE EL, UGYANAKKOR A 3,3 ÉS 2,6 MMOL/L NON-HDL-C-SZINTET 37,8% ÉS 17,7%. A 2,5 MMOL/L-ES LDL-C ALATT LÉVŐ KEZELT CUKORBETEG KÖZÜL 261 BETEG ESETÉBEN VOLT A NON-HDL-ÉRTÉK A 3,3 MMOL/L CÉLÉRTÉK FELETT. EZ 23,4%-A AZ LDL-C CÉLÉRTÉKEN LÉVŐ BETEGEKNEK. EZ AZT JELENTI, HOGY A 2,5 MMOL/L LDL-C CÉLÉRTÉKEN LEVŐ BETEGEK KÖZEL NEGYEDE NEM ÉRI EL AZ UGYANANNAK A KOCKÁZATI KATEGÓRIÁNAK MEGFELELŐ NON-HDL-C CÉLÉRTÉKET. AZ EREDMÉNYEK SZERINT A NON-HDL-C EGY FONTOS KIEGÉSZÍTŐ PARAMÉTER A KOCKÁZATBECSLÉSBN, AMELYNEK LÉTJOGOSULTSÁGA (AZ AJÁNLÁSOKNAK MEGFELELŐEN) MAGAS TG-SZINT ESETÉN KIEMELKEDŐ. NAGYOBB GONDOT KELL FORDÍTANUNK A NON-HDL-C FIGYELÉSÉRE AHHOZ, HOGY HATÉKONYABBAN TUDJUK CSÖKKENTENI A REZIDUÁLIS LIPID ÉS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATOT. MEGFONTOLANDÓ A TERÁPIÁS IRÁNYELVEKBEN A KÖTELEZŐ ELLENŐRZÉSÉNEK ELŐÍRÁSA.

Kulcsszavak: non-HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, prevenció, reziduális rizikó, 2-es típusú diabetes mellitus

THE IMPORTANCE OF NON-HDL-CHOLESTEROL IN DIABETIC PATIENTS. THE NON-HDL-C (NON-HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL) IS RECOMMENDED AS A SECONDARY TREATMENT TARGET AFTER LDL-CHOLESTEROL (LDL-C) ESPECIALLY IN CONDITIONS ASSOCIATED WITH HIGH TRIGLYCERIDE LEVELS SUCH AS TYPE 2 DIABETES MELLITUS. NEVERTHELESS, ITS USE HAS NOT YET BECOME A PART OF ROUTINE PRACTICE. THE GOAL OF OUR STUDY WAS TO DETERMINE THE SUCCESS OF A TREATMENT STRATEGY BASED ON THE PRIORITY OF ACHIEVING NON-HDL-C GOALS VERSUS LDL-C GOALS USING THE RESULTS OF ROUTINE LIPID LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH T2DM. AMONG THE 2674 PATIENTS WITH DIABETES COLLECTED IN 2010 AND 2011 AS PART OF THE MULTI-GOAL ATTAINMENT PROBLEM (MULTI-GAP) 41.7% AND 26.1% ACHIEVED THE LDL-C TREATMENT GOAL OF <2.5 MMOL/L AND <1.8 MMOL/L, RESPECTIVELY. SIMILARLY, 37.8% AND 17.7% OF PATIENTS ACHIEVED THE NON-HDL-C GOALS OF <3.3 MMOL/L AND <2.6 MMOL/L. AMONG THE PATIENTS WITH LDL-C LEVELS BELOW 2.5 MMOL/L, 261 (24.8%) HAD A NON-HDL-C LEVEL ABOVE 3.3 MMOL/L. THIS MEANS THAT ONE QUARTER OF THE PATIENTS REACHING THE LDL-C GOAL DIDN'T REACH THE NON-HDL-C TARGET, I.E. THESE PATIENTS ARE UNDERTREATED. BASED ON THESE RESULTS AND IN ACCORDANCE WITH THE GUIDELINES WE CONSIDER NON-HDL-C AS AN IMPORTANT ADDITIONAL LIPID PARAMETER ESPECIALLY WHEN TRIGLYCERIDE LEVELS ARE HIGH. GREATER ATTENTION HAS TO BE PAID TO NON-HDL-C TO ACHIEVE MORE COMPLETE LOWERING OF RESIDUAL LIPID AND CARDIOVASCULAR RISK. INCLUDING STRICT CONTROL OF NON-HDL-C LEVELS IN THE GUIDELINES HAS TO BE CONSIDERED.

Keywords: non-HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, residual risk, type 2 diabetes mellitus

Az utóbbi időben tapasztalt folyamatos javulás ellenére a vezető halálok a keringési rendszer betegségei maradtak. A kardiovaszkuláris halálozási mutatók javulása az USA-ban és a nyugat-európai országokban néhány évtizede elindult, a kelet-európai régióban csak az 1990-es évek elején. Igen markáns különbség van az Európai Unió új és régi országainak összhálózási és keringési rendszer halálozási adatai között, ez utóbbiak javára (1). A keringési rendszer betegségeinek magyar halálózása 2009-ben kétszerese volt az EU 15 országáénak. Ugyanakkor örvendetes, hogy Magyarországon 1993 és 2010 között a születéskor várható élettartam 5,33 évvel nőtt, és ebben 2,39 év a szív- és érrendszeri halandóság csökkenésének eredménye (2, 3). Bizonyos, hogy ebben a javulásban nagy szerepe van a prevenciónak, az egészségtudatos életmód előretörésének és a rizikófaktorok kezelésének is. Ez utóbbiak között kiemelkedőnek mondhatóak a lipidcsökkentő kezelés sikerei. 2004 óta szisztematikusan folytatott ezirányú felmérések igazolják a tapasztalt jelentős változást, amelynek egyik eredménye, hogy pl. a családorvosok betegei körében 2004 és 2011 között 1 mmol/l-rel csökkent az LDL-C-szint (4, 5, 6, 7). Az eredmények azt is igazolják, hogy az LDL-C célértékeinek elérése, ami a lipidcsökkentő terápia elsődleges célja, nemcsak Magyarországon nem válsul meg maradéktalanul, hanem világszerte (7, 8, 9, 10).

Jól ismert, hogy ha az LDL-C célértékek elérése tekintetében elérnénk az optimális szintet (ami nyilvánvalóan nem lesz 100%-os célérték elérés), akkor is maradhat további teendő a lipidcsökkentésben. Az LDL-C-n túli lipidcsökkentési lehetőségekkel foglalkozott/foglalkozik a reziduális (lipidológiai) rizikócsökkentés (11), amely a magas TG-szint csökkentését és az alacsony HDL-C-szint emelés lehetőségeinek ismertetését és terjesztését tűzte ki célul.

Már a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) is másodlagos célként adta meg a non-HDL-koleszterint, és az ESC/EAS közös dyslipidaemia ajánlásában is így szerepel, különösen magas (de nem definiált értékű) TG-szinttel járó betegségek esetén (12, 13).

1. TÁBLÁZAT: A CUKORBETEGEK ADATAI

BETEGSZÁM	2674	
FÉRFIAK/NŐK	58%/42%	
ÉLETKOR (ÉV ± SD)	64,8 ± 9,7	
TESTTÖMEGINDEX (KG/M ²)	30,6 ± 5,1	
HASKÖRFOGAT (CM)	103,3 ± 14,2	
	FÉRFIAK	>102 76,3%
	NŐK	>88 92,4%

2. TÁBLÁZAT: A CUKORBETEGEK LIPIDSZINTJEI (MMOL/L) ÉS A CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSI ARÁNYA

		ÁTLAG	SD
LDL-KOLESZTERIN (MMOL/L)		2,82	1,01
NON-HDL-KOLESZTERIN (MMOL/L)		3,71	1,19
TRIGLICERID (MMOL/L)		2,06	1,07
HDL-KOLESZTERIN (MMOL/L)	ÖSSZES	1,28	0,44
	FÉRFIAK	1,25	0,44
	NŐK	1,32	0,42
CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE (%)			
2,5 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN			41,7
3,3 MMOL/L NON-HDL-KOLESZTERIN			37,8
1,8 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN			26,1
2,6 MMOL/L NON-HDL-KOLESZTERIN			17,7
2,5 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN ELÉRÉSE +			
3,3 MMOL/L NON-HDL-KOLESZTERIN			24,8
3,3 MMOL/L NON-HDL-KOLESZTERIN ELÉRÉSE+			
2,5 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN			16,9

Kétségtelen, hogy a non-HDL-C jobb markere a kardiovaszkuláris kockázatnak, mint az LDL-C (14). Ezért logikusan felmerülhet a kérdés, érdemes lenne-e az LDL-C célérték helyett a non-HDL-C célérték elsődleges használatára figyelembe véve annak nehézségét, amivel a következő években e változtatás járna a mindennapi tevékenységben.

Ezért munkánkban a magyar MULTI GAP 2010–2011-es vizsgálatok cukorbeteg adatainak felhasználásával arra kerestünk választ, milyen átfedések, illetve különbségek vannak az LDL-C és non-HDL-C célértékek elérésében, azaz a nagy és igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú 2,5/1,8 mmol/l LDL-C célérték elérése esetén a betegek hány százaléka van a non-HDL-C célérték (2,6/3,3 mmol/l) felett, és fordítva, a non-HDL-C célérték elérését elérő betegek mekkora része marad 1,8/2,5 mmol/l LDL-C célérték felett.

Vizsgáltuk továbbá, hogy mennyire változik a 2,5 mmol/l LDL-C célérték elérését elérő cukorbeteg non-HDL-C célérték elérése a TG-szint függvényében. Van-e olyan TG-szint, amely alatt érdemesebb a már megszokott LDL-C célérték követni, s van-e olyan TG-tartomány, ahol az LDL-C mellett javasolni kellene a non-HDL-C célérték elérés kötelező vizsgálatát?

BETEGEK ÉS MÓDSZER

A jelen munka a magyar MULTI GAP (MULTI Goal Attainment Problem) 2010 és 2011 éves vizsgálatokban szereplő, csak diétás vagy diétás és antidiabetikus terápiában részesülő cukorbeteg adatainak elemzésével történt. A MULTI GAP egy 2007 óta folyó vizsgálatosorozat, amely strukturált kérdőív segítségével a lipidcsökkentő kezelés hatékonyságát monitorozza háziorvosok és szakorvosok

nagy kockázatú betegein. A vizsgálatok részleteit és eredményeit máshol részletesen bemutattuk (4, 5, 6, 7). A vizsgálat a Helsinki Deklaráció elveit nem sértette. A kockázatbesorolás a IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásai (15) szerint történt. Valamennyi beteg ismert érbeteg volt vagy dokumentált kardiovaszkuláris eseményen esett át, vagyis nagy, illetve igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú kategóriába tartozott, korábban lipidszintcsökkentő kezelésben részesültek, s értékelhető LDL-C, összkoleszterin, HDL-C-, valamint TG-értékkel rendelkeztek. A non-HDL-C meghatározását a HDL-C az összkoleszterin értékéből való kivonásával végeztük.

A betegek 97%-a részesült statinkezelésben, 19% rosuvastatint, 50% atorvastatint, 20% simvastatint 7% fluvastatint, 1 beteg pedig pravastatint kapott. A simvastatin-ezetimib fix kombináció alkalmazási gyakorisága 1,5% volt, ezetimibet a betegek 12%-a, fibrátot pedig 11%-a kapott (túlnyomó többségben kombinációban). A simvastatin átlagos dózisa 31 mg, az atorvastatiné 34 mg, a rosuvastatiné 19 mg, a fluvastatiné pedig 80 mg volt.

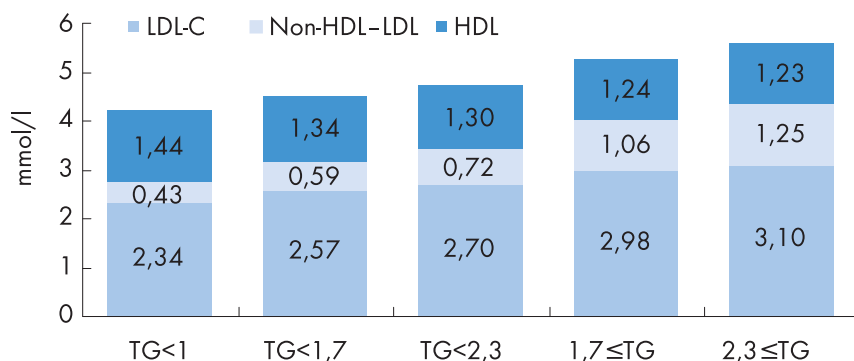
A statisztikai számításokban a kategorikus változók abszolút számban és százalékban szerepelnek, a folyamatos változók átlag és standard deviáció vagy medián formájában. Összehasonlításokor kétmintás t-próbát használtunk, a $p < 0,05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. Az elemzéseket a Statistical Analyzing System, version 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) programcsomag segítségével végeztük.

EREDMÉNYEK

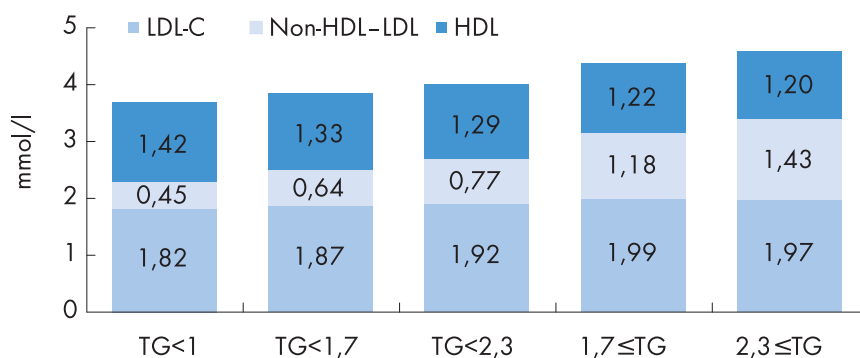
A magyar MULTI GAP-vizsgálat keretében 2010–2011. években 5040 lipidcsökkentő kezelésben részesülő nagy és igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú beteg adatait dolgoztuk fel (4, 5, 6, 7). A betegek 53%-ánál ($n=2674$) 2-es típusú diabetes mellitus is igazolt volt. Jelen vizsgálatunkban a diabeteszes csoportban néztük meg az LDL-C és a non-HDL-C célértékek elérési arányát és azok egymáshoz való viszonyulását. A betegek jellemzőit az 1. táblázat mutatja be. Az átlagos lipidparaméter-szintek, valamint az LDL-C- és non-

1. ÁBRA: AZ LDL-, NON-HDL-, ÉS HDL-KOLESZTERIN VÁLTOZÁSA A TRIGLICERIDSZINTEK FÜGGVÉNYÉBEN DIABÉTESZES BETEGEKBEN

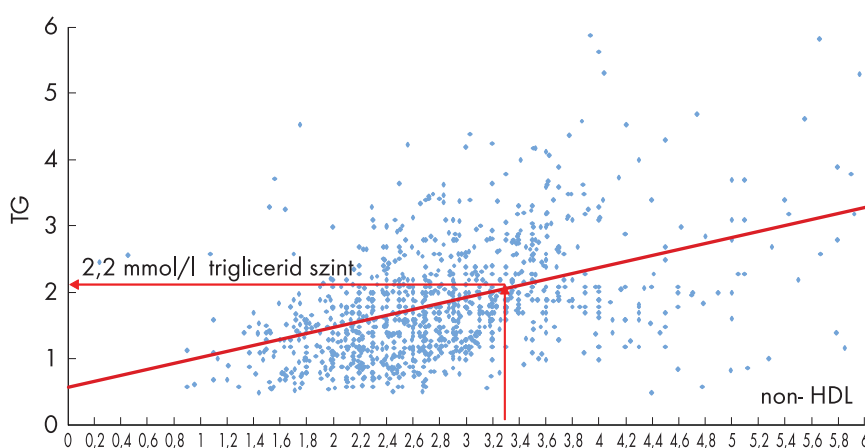
A: Teljes populáció diabeteszes ($n=2674$)



B: 2,5 mmol/l-es célérték alatt – diabeteszes ($n=1116$)



2. ÁBRA: A 2,5 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKET ELÉRŐ BETEGEK TREND-ANALÍZISE A NON-HDL-C CÉLÉRTÉKET MEGHALADÓK CSOPORTJÁNAK KRITIKUS TRIGLICERIDSZINT MEGHATÁROZÁSÁRA



HDL-C célérték elérési arányok a 2. táblázatban találhatóak.

Megnéztük a teljes diabeteszes csoportban ($n=2674$) és a 2,5 mmol/l alatti LDL-C-szintet elérőknél ($n=1116$) külön, hogy hogyan alakulnak az LDL-C, a HDL-C és a non-HDL-C értékek a

különböző éhomi TG kategóriákban (TG < 1,0 mmol/l, TG < 1,7 mmol/l, TG < 2,3 mmol/l, illetve $\geq 1,7$ mmol/l és $\geq 2,3$ mmol/l) (1. ábra). Az ismert TG értékhatarok mellett az 1,0 mmol/l alatti tartományt azért tartottuk vizsgálandónak, mert egyrészt korábbi vizs-

gátatokból (16) ismert, hogy az 1,0 mmol/l TG alatt minimális a small-dense LDL aránya, másrészt zsírterheléses vizsgálatok azt mutatták, hogy ha az éhomi TG < 1,0 mmol/l, akkor a posztprandiális lipidek sem lesznek kórosak. A magasabb, akár már 1,0-2,3 mmol/l közötti éhomi TG tartományról ez már nem mondható el.

Jól látható a 2,5 mmol/l LDL-C célértéket elérőknél, hogy az LDL-C-szint TG-szinttől független marad ellentétben a teljes diabéteszes csoportnál tapasztalható emelkedéshez képest. Az 1,7 valamint a 2,3 mmol/l alatt és felett levő TG-szintű betegek non-HDL-C-szintje közötti különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,01$). Az ábrán látható továbbá az is, hogy a non-HDL-C és az LDL-C közötti különbség a TG emelkedésével egyértelműen nő. Az ajánlásokban szereplő non-HDL-C célértékeket úgy állapították meg, hogy az LDL-C célértékhez hozzáadtak 0,8 mmol/l értéket és így született a 3,3 mmol/l, illetve a 2,6 mmol/l alatti cél. Az ábránkon látható, hogy a 0,8 mmol/l hozzáadása biztosan csak az alacsonyabb TG-szinteknél fogadható el, 1,7 vagy még inkább 2,3 mmol/l feletti TG esetén a különbségi érték jelentősen meghaladja a 0,8 értéket mind az összes, mind a 2,5 mmol/l szintet elért diabéteszesek esetén. Ugyanakkor az is látható, hogy 1,0 mmol/l alatti TG-szintnél az LDL-C és a non-HDL-C-szintek különbsége nagyon kicsi.

A 3. és a 4. táblázat az mutatja be, hogy miként viszonyulnak egymáshoz az egyes célérték elérési arányok az LDL-C és a non-HDL-C célértékeket és a különböző TG tartományokat figyelembe véve. Ha az LDL-C-szint 2,5 mmol/l alatti, akkor a non-HDL-C célértékek (<3,3 mmol/l, illetve <2,6 mmol/l) elérése vagy el nem érése egyértelműen TG-függő. A 2,3 mmol/l feletti TG-nél a betegek 53,2%-a 3,3 mmol/l és 81,5%-a 2,6 mmol/l feletti non-HDL-C-szinttel rendelkezik. Ugyanakkor az 1,7 mmol/l alatti TG-nél a betegek 90,1%-nak 3,3 mmol/l alatt van a non-HDL-C szintje. Ez a célelérési arány 1,0 mmol/l alatti TG esetén 94,7% (3. táblázat A). Ha a 3,3 mmol/l alatti non-HDL-C-szinttel rendelkező alcsoportot nézzük (3. táblázat B), akkor az látható, hogy az LDL-C célérték elérése gyakorlatilag TG füg-

3. TÁBLÁZAT: AZ LDL-C-, A NON-HDL-C- ÉS A TG-SZINTEK ÖSSZEFÜGGÉSE A NAGY KOCKÁZATÚ (2,5 MMOL/L LDL-C ÉS 3,3 MMOL/L NON-HDL-C) CÉLÉRTÉKEKET FIGYELEMBE VÉVE

A: LDL-C < 2,5 MMOL/L (N=1116)									
		NON-HDL-C (MMOL/L)							
		<3,3		≥3,3		<2,6		≥2,6	
TG (MMOL/L)	BETEGSZÁM	%	N	%	N	%	N	%	N
≤ 1,0	152	94,7	144	5,3	8	75,0	114	25,0	38
> 1,0	964	72,1	695	27,9	269	34,1	329	65,9	635
≤ 1,7	568	90,1	512	9,9	56	54,6	310	45,4	258
> 1,7	548	59,7	327	40,3	221	24,3	133	75,7	415
≤ 2,3	883	82,7	730	17,3	153	45,3	400	54,7	483
> 2,3	233	46,8	109	53,2	124	18,5	43	81,5	190

B: NON-HDL-C < 3,3 MMOL/L (N=1010)									
		LDL-C (MMOL/L)							
		<2,5		≥2,5		<1,8		≥1,8	
TG (MMOL/L)	BETEGSZÁM	%	N	%	N	%	N	%	N
≤ 1,0	179	80,4	144	19,6	35	43,6	78	56,4	101
> 1,0	831	83,6	695	16,4	136	37,2	309	62,8	522
≤ 1,7	621	82,4	512	17,6	109	38,5	239	61,5	382
> 1,7	389	84,1	327	15,9	62	38,0	148	62,0	241
≤ 2,3	878	83,1	730	16,9	148	37,9	333	62,1	545
> 2,3	132	82,6	109	17,4	23	40,9	54	59,1	78

getlen és a betegek 80-84%-a eléri a 2,5 mmol/l alatti és 37-43%-a az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintet.

A 4. táblázat az 1,8 mmol/l alatti LDL-C, illetve a 2,6 mmol/l alatti non-HDL-C célértékek elérése szempontjából elemzi az összefüggéseket. Látható, hogy a non-HDL-C célérték elérése TG-függő akkor is, ha az LDL-C 1,8 mmol/l alatti ($n=699$, 26,1%). A 2,3 mmol/l feletti TG esetén a betegek 82,9%-ánál magasabb a non-HDL-C 2,6 mmol/l-nél, de 65,8%-ban még 3,3 mmol/l-nél is több. Ha a TG 1,7 mmol/l vagy az alatti, akkor a betegek 66,3%-ánál a non-HDL-C-szint 2,6 mmol/l alatti. Ha az éhomi TG 1,0 mmol/l alatt van, akkor a betegek 81,8%-ában 2,6 mmol/l alatti non-HDL-C-szinttel rendelkeznek (4. táblázat A). Ha a non-HDL-C-szint 2,6 mmol/l alatti ($n=474$, 17,7%) és a TG-szint 2,3 mmol/l feletti, akkor a betegek 51,9%-a éri el egyidejűleg az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintet. Ha a TG 2,3 mmol/l alatti (már 1,7 mmol/l

alatti TG-nél is), akkor a betegek 63%-a eléri egyben az 1,8 mmol/l alatti LDL-C célértéket. A 2,3 mmol/l alatti TG tartományban, ha a non-HDL-C 2,6 mmol/l alatt található, akkor gyakorlatilag TG függetlenül 62-63%-ban elérhető az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szint. Ha a non-HDL-C 2,6 mmol/l alatti, és egyben a TG < 2,3 mmol/l, akkor a betegek 90-95%-a 2,5 mmol/l alatti LDL-C-szinttel rendelkezik. Ez az arány az 1,0 mmol/l éhomi TG esetén 99%-os (4. táblázat B).

Lineáris trendanalízis módszerével próbáltuk meghatározni azt a kritikus TG-értéket, amely felett a betegek non-HDL-C értéke nagyobb valószínűséggel található a 3,3 mmol/l célérték felett, mint alatta (3. ábra). Ez az érték vizsgálatunkban 2,2 volt (azaz 2,2 mmol/l TG-érték mellett metszi a 3,3 mmol/l non-HDL-szintet). Eszerint az LDL-C szempontjából 2,5 mmol/l célértékre kezelt betegek, amennyiben a TG-szintjük 2,2 mmol/l felett található, a non-HDL-C inkább célérték felett

lesz. A 2,2 mmol/l TG-szint felett 59,4%, alatta 16,2% volt a non-HDL-C célértéket el nem érők aránya, vagyis annak esélye, hogy egy beteg nem éri el a non-HDL-C célértéket 3,7-szer nagyobb 2,2 mmol/l-es TG-szint felett, mint alatta.

A 3. ábra különböző TG-szintek esetén mutatja meg a non-HDL-C célértéket elérők és az azt el nem érők arányát a 2,5 mmol/l LDL-C-t elérők között. Már 1 mmol/l-es TG-szint esetén is a betegek több mint 10% a non-HDL-C célérték felett található, az 1,7 mmol/l-es TG-szintnél ez az érték már 40%. A 2,2 mmol/l-es TG-értéknél fordul meg a célértéket elért betegek aránya, vagyis ezen szint felett többen nem érik el a non-HDL-C célértéket, mint akik igen.

MEGBESZÉLÉS

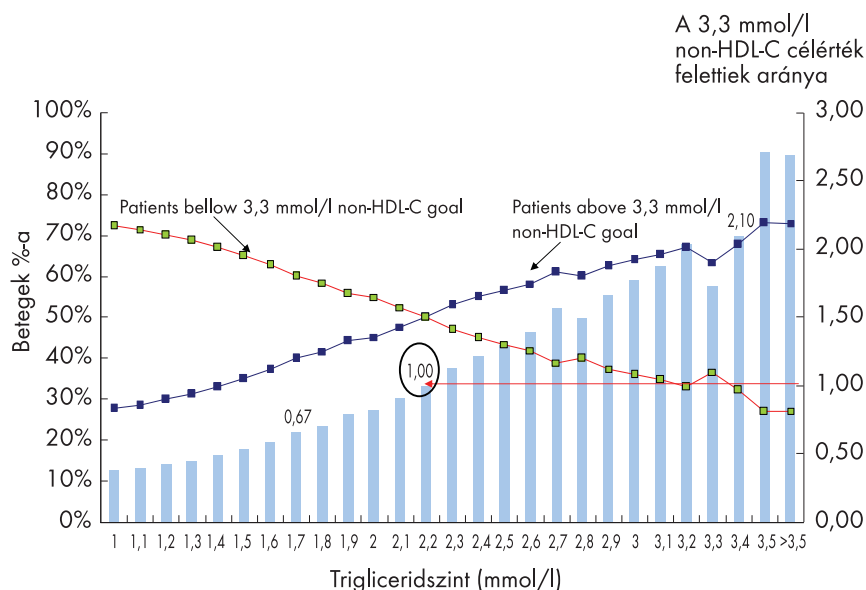
Az ezredfordulóra minden nemzetközi és nemzeti szakmai ajánlásban az elsődleges kardiovaszkuláris lipid rizikótényező és ezáltal az elsődleges terápiás cél az LDL-C értéke lett. Ennek megfelelően fogalmazódtak meg a lipidterápiás célértékek is a különböző rizikóállapotokban. Ma már ismereteink vannak arról is, hogy sok esetben az LDL-részecskék száma, nagysága és oxidációs hajlama szorosabb összefüggést mutat a plakkok kialakulásával, mint az LDL-C-szint önmagában. Ugyanakkor egyre több adat gyűlt össze a nem megfelelő mennyiségben jelenlévő HDL-C aterogén szerepéről is. A terápiás ajánlásokat meghatározó ismert statinvizsgálatok eredményeinek elemzése azt mutatta, ha lecsökkentjük az LDL-C-szintet 2,5 mmol/l vagy akár 1,8 mmol/l alá, még mindig jelentős mértékű reziduális lipidrizikó marad, amely közvetlenül összefüggésbe hozható az 1,0 mmol/l alatti HDL-C-szinttel (17). Az éhomi TG-szint kardiovaszkuláris hatásairól jelenleg is széles körű szakmai polémia folyik. Ugyanakkor a posztprandiális (nem éhomi) emelkedett TG aterogén szerepe több vizsgálatban bizonyosságot nyert (18). Az ateroszklerózis kutatásának előrehaladásával a mennyiségi koleszterin-eltérések mellett fontos ismereteket szerezhettünk a minőségi eltérések jelentőségéről, a kicsi-sűrű LDL-C, illetve a diszfunkcionális HDL-C aterogén szerepéről. Ezek klinikai

4. TÁBLÁZAT: AZ LDL-C-, A NON-HDL-C- ÉS A TG-SZINTEK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ IGEN NAGY KOCKÁZATÚ (1,8 MMOL/L LDL-C ÉS 2,6 MMOL/L NON-HDL-C) CÉLÉRTÉKEKET FIGYELEMBE VÉVE

A: LDL-C < 1,8 MMOL/L (N=699)									
		NON-HDL-C (MMOL/L)							
		<3,3		≥3,3		<2,6		≥2,6	
TG (MMOL/L)	BETEGSZÁM	%	N	%	N	%	N	%	N
≤ 1,0	88	88,6	78	11,4	10	81,8	72	18,2	16
> 1,0	611	50,6	309	49,4	302	36,5	223	63,5	388
≤ 1,7	306	78,1	239	21,9	67	66,3	203	33,7	103
> 1,7	393	37,7	148	62,3	245	23,4	92	76,6	301
≤ 2,3	541	61,6	333	38,4	208	49,5	268	50,5	273
> 2,3	158	34,2	54	65,8	104	17,1	27	82,9	131

B: NON-HDL-C < 2,6 MMOL/L (N=474)									
		LDL-C (MMOL/L)							
		<2,5		≥2,5		<1,8		≥1,8	
TG (MMOL/L)	BETEGSZÁM	%	N	%	N	%	N	%	N
≤ 1,0	115	99,1	114	0,9	1	62,6	72	37,4	43
> 1,0	359	91,6	329	8,4	30	62,1	223	37,9	136
≤ 1,7	324	95,7	310	4,3	14	62,7	203	37,3	121
> 1,7	150	88,7	133	11,3	17	61,3	92	38,7	58
≤ 2,3	422	94,8	400	5,2	22	63,5	268	36,5	154
> 2,3	52	82,7	43	17,3	9	51,9	27	48,1	25

3. ÁBRA: A 2,5 MMOL/L-ES LDL-C CÉLÉRTÉKET ELÉRT 1116 BETEG NON-HDL-C CÉLÉRTÉK ALATT ÉS FELETT LÉVŐ ARÁNYA A TRIGLICERIDSZINTEK FÜGGVÉNYÉBEN



jelentőségének pontos meghatározása jelenleg még vizsgálati fázisban van.

Ugyanakkor az is igazolt tény, hogy bizonyos állapotokban, egyes betegségeknek, mint az abdominális obesi-

tas, a metabolikus szindróma vagy a 2-es típusú diabetes mellitus, amikor a vér TG-szintje emelkedett, akkor egyéb lipidrészecskék is fontos szerepet játszanak az ateroszklerózis folyamatában (19).

Amennyiben a májba áramló szabadzsírsav mennyisége megnő, ennek eredménye fokozott TG-dús, apoB tartalmú lipoprotein szintézis lesz, tehát fokozódik a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) kiáramlás a vérkeringésbe. Ezzel egyidejűleg nő a VLDL lebontási termékének számító köztes sűrűségű lipoprotein (IDL), illetve az egyéb TG-dús lipoproteinek, mint a kilomikron és annak remnantjának a mennyisége is (20, 21). A kisebb méretű VLDL- és az IDL-részecskékről kimutatták, hogy az LDL-hez hasonlóan bekerülnek az érfalba és ott hozzájárulnak a plakk-képződéshez.

Az utóbbi években egyre több bizonyító erejű vizsgálati eredmény vált ismertté, amelyek az apoB szintjének aterogén jelentőségét mutatják (22). Egyedül a HDL-C-részecskék nem rendelkeznek apoB fehérjével, tehát érthető, hogy ha minden aterogén részecske tartalmaz apoB-t, és nem csak az LDL-C, akkor az apoB-szint jobban mutatja az aterogén állapot mértékét, mint az LDL-C-szint egymagában. Ha az összkoleszterin-értékből kivonjuk a HDL-C értékét, akkor a kapott non-HDL-C-érték igen szoros összefüggést mutat az apoB-szinttel. Mivel a non-HDL-C az aterogén (apoB tartalmú) részecskék koleszterinszintjét mutatja, ezért véleményünk szerint szerencsésebb lenne azt aterogén koleszterinként (A-C) említeni, és ráadásul sokkal könnyebben megjegyezhető a mindennapi használat számára praktikusabb elnevezés (23, 24).

Ridker és munkatársai a Womens' Health Study elemzése alapján azt állapították meg, hogy a non-HDL-C szignifikánsan jobban jelzi előre az LDL-koleszterinnél a kardiovaszkuláris események bekövetkeztét (25). Statinszedő több tízezer beteg metaanalízise igazolta, hogy a non-HDL-C szignifikánsan jobban jelezte előre a nagy kardiovaszkuláris esemény bekövetkeztét, mint az LDL-C (26). *Mahajan és munkatársai* a Cholesterol and Recurrent Events (CARE) vizsgálat placebo ága 2078 betegének lipidparaméterei és kardiovaszkuláris eseményeinek

összefüggését vizsgálva, nemre és életkorra történő korrekció után, azt állapították meg, hogy a kardiovaszkuláris eseménynek a non-HDL-C a legerősebb előrejelzője (a non-HDL esélyhányadosa 1,76 volt, [95% CI 1,05-2,54], az LDL-C esélyhányadosa csak 1,36, [95% CI 0,89-1,90]) volt (27). *Robinson és munkatársai* metaanalízise azt mutatta ki, hogy különböző lipidcsökkentők monoterápiás alkalmazásával a non-HDL-C százalékos csökkenése és az ISZB-események százalékos csökkenése között 1:1 arányú összefüggés van (28). Ezen eredmények alapján a non-HDL-C bekerült a lipidcsökkentési ajánlásokba, mint másodlagos cél az LDL-C után. Az egyszerű és költségmentes kiszámításán kívül további előnye, hogy meghatározásához nem szükséges a betegnek éhomra lennie (29).

A célértékek elérésével sok vizsgálat foglalkozik, de az LDL-C és non-HDL-C előírt értékeinek együttes elérését elemző vizsgálatok sora limitált (30). Jelen elemzésünknek célja az volt, hogy kardiovaszkulárisan legalább nagy rizikóval rendelkező 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, lipidcsökkentő kezelésben részesülő betegekben megvizsgáljuk az LDL-C és a non-HDL-C célértékek elérését, azok egymáshoz való viszonyulását és ezek összefüggését a különböző TG-szintekkel.

A vizsgálat idején érvényes magyar terápiás ajánlások szerint (15) a betegek jó részének elérendő LDL-C-szintje 1,8 mmol/l, non-HDL-C-szintje 2,6 mmol/l volt (az újabb magyar és a jelenleg érvényes európai ajánlás (Reiner) az igen nagy kockázatú betegek sorát igazította). Betegeink között az 1,8 mmol/l alatti LDL-C csak 26,1%-ban fordult elő, a 2,5 mmol/l alatti szintet 41,7% érte el. A 2,6 mmol/l alatti non-HDL-C értéket 17,7% érte el és a 3,3 mmol/l vagy az alatti szinttel 37,8% rendelkezett.

Az elemzésünkből egyértelműen látszik, hogy 1,0 mmol/l alatti éhomi TG-szint esetén az LDL-C és a non-HDL-C-szint közötti különbség elhanyagolható (0,45 mmol/l). Ha a TG 1,7-2,3 mmol/l közötti, akkor az általánosan elfogadott és az ajánlásokban is szereplő különbség (0,8 mmol/l) valóban megjelenik. Ugyanakkor az is látszik az 1. ábránkon, hogy 2,3 mmol/l feletti

TG-szint esetén átlagosan nagyobb (1,43 mmol/l) a különbség az LDL-C és a non-HDL-C értékek között. Ez természetesen nem befolyásolja a non-HDL-C célértékek azonosságát a különböző TG-szintek esetén. Vizsgálatunk adataiból kiemelendő a mindennapi gyakorlat számára, hogy ha csak az LDL-C célértékre összpontosítunk (legyen az 2,5 mmol/l, illetve 1,8 mmol/l alatti érték), akkor a betegek jelentős része marad az ajánlott non-HDL-C felett, jelentős reziduális lipid- (és kardiovaszkuláris) rizikó marad meg. Ha az éhomi TG-szint 1,0 mmol/l alatti, akkor az 1,8 mmol/l LDL-C mellett 81,8%-ban a non-HDL-C-szint is kívánatosan alacsony (2,6 mmol/l alatti). Ez az arány az 1,7 mmol/l alatti TG esetén „csak” 66,3%. Tehát, ha az LDL-C-szint 1,8 mmol/l alatti és egyidejűleg az éhomi TG 1,0 mmol/l alatt van, akkor kijelenthető, hogy betegünkönél minimális reziduális rizikó azonosítható, ilyen esetben további lipidparamétereket (pl. non-HDL-C) nem fontos figyelembe venni. Ha non-HDL-C értéke 2,6 mmol/l alatt van, akkor adataink azt mutatják, hogy a 2,5 mmol/l alatti LDL-C elérése 95,7% (TG ≤ 1,7 mmol/l), illetve 99,1% (TG ≤ 1,0 mmol/l) lehet. Az utóbbi összefüggés alapján talán át kellene gondolnunk a non-HDL-C és az LDL-C viszonyát. Eddig az LDL-C-értékhez adott 0,8 mmol/l alapján határoztuk meg az elérendő non-HDL-C célértéket. Jelen elemzésünk alapján úgy tűnik, hogy a 3,34 mmol/l alatti non-HDL-C még nem biztosítja a 2,5 mmol/l alatti LDL-C-szintet (3. táblázat), ugyanakkor a 2,6 mmol/l alatti non-HDL-C sokkal inkább (95-99%) (4. táblázat). A 2,6 mmol/l alatti non-HDL-C mellett „csak” 62-63%-os valószínűsége van az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintnek. Tehát az alacsonyabb non-HDL-C (2,0 mmol/l = 80 mg/dl alatti) jobban biztosítja diabéteszben a szükséges 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintet.

Az is jól látszik az elemzésünkből, hogy a 2,5 mmol/l alatti LDL-C-szintet elérők között a TG-szintek változásával az LDL-C-értékek nem változnak jelentősen, ebben a tartományban a TG és LDL-C egymástól független. Ugyanakkor a TG-értékkel együtt jelentősen változik a non-HDL-C-érték (1,0 mmol/l alatti TG esetén 2,27 ± 0,67 mmol/l,

míg 2,3 mmol/l feletti TG-érték esetén $3,40 \pm 1,09$ mmol/l) (1. ábra).

A non-HDL-C változása a TG-szintek függvényében felvetheti a kérdést, hogy igaz-e az az állítás, hogy a non-HDL-C nem éhomi állapotban is meghatározható. A összkoleszterinről és a HDL-C-ről ismert, hogy az éhomi és a posztprandiális értékek nem különböznek. Mivel a non-HDL-C e két paraméterből származtatott, ezért logikusnak tűnik azt feltételezni, hogy ez sem változik posztprandiális állapotban (31). Korábbi zsírtelheléses vizsgálatainkban mi is a koleszterinfrakció változatlanosságát tapasztaltuk (32), jelenlegi elemzésünk azonban csak az éhomi non-HDL-C-értékek összefüggéseit vizsgálta.

KÖVETKEZTETÉSEK

A non-HDL-C a lipidcsökkentési ajánlásokban másodlagos cél az LDL-C után. A plazma aterogén részecskéit adja meg, így nem csupán az LDL-C, hanem VLDL-, IDL-koleszterin, kilomikron remnantok és az Lp(a) aterogén apolipoprotein B tartalmát is magába foglalja. Kiszámítása egyszerű, a meghatározásához nem kell éhgyomri állapot. Ennek ellenére a mindennapi gyakorlatban nem, vagy csak ritkán alkalmazzuk.

Megvizsgáltuk, hogy az LDL-C vagy a non-HDL-C célértéket érdemesebb figyelembe vennünk diabéteszes, kardiovaszkulárisan nagy vagy igen nagy rizikójú betegeinknél. Eredményeink szerint 2,2 mmol/l feletti TG-értéknél az LDL-C célértékének elérése mellett jelentős reziduális rizikó marad, amelyet jól jelez a nem célértéken lévő non-HDL-C és esetleg az alacsonyabb HDL-C is (1. ábra). Ilyenkor mindenképpen szükséges az LDL-C-érték mellett a non-HDL-C-érték figyelembevétele is és a terápiás stratégiánkat ennek megfelelően célszerű kialakítani, mivel itt már jelentős terápiás relevanciája van a terápiás továbblépésnek (a kombinációs kezelés alkalmazásának).

A jelenleg használatos statinok leggyakrabban alkalmazott dózisaival a non-HDL-C-szintet átlagosan 30-40%-kal tudják csökkenteni. Ha a statinterápiát egyéb lipidcsökkentő készítménnyel (ω -3 zsírsav, nikotinsav, fibrátok) kiegészítjük, akkor további 10-20%-os non-HDL-C-csökkenés érhető el az LDL-C-szint változása nélkül. A kiegészítő terápia addicionális hatásának magyarázata egyértelműen a HDL-C emelése és a TG-szint csökkentése (33). Az aterogén dyslipidaemia legátfogóbb gyógyszeres kezelését a statin-fibrát-ezetimib

hármas kombináció jelenti, amelynek hatásossága és biztonságossága ismert és elfogadott (34). A non-HDL-C-szint szigorú célértékre csökkentésének, illetve a 2,6 mmol/l alatti non-HDL-C további csökkentésének klinikai hasznáról újabb klinikai vizsgálatokból kaphatunk választ. Természetesen további paraméterek figyelembevétele is szükségessé válhat, amelyek esetleg tovább formálják az ateroszklerózis folyamatáról és befolyásolhatóságáról kialakított képünket (pl. remnant-like particle cholesterol /RLP-C/, LDL-particles /LDLP/).

Véleményünk szerint a non-HDL-C a mindennapi gyakorlatban hasznos kiegészítő lipidparaméter a cukorbeteg globális kezelésében, mérése nem jelent semmilyen többletköltséget a bárhol meghatározható rutin lipidparaméterekhez (össz- és HDL-C, TG) képest. Mivel nem éhomi állapotban levett lipidmeghatározásokból számolható, ezért kóros volta akár évtizedekkel korábban jelezheti a valós kardiovaszkuláris rizikóállapotot, mint a standard éhomi lipidértékek nyújtotta besorolások. A használatát nagymértékben könnyítené, ha a laborleleteken automatikusan megjelenne, és ha az elnevezését egyszerűsíténénk (pl. aterogén koleszterin=A-C) (23, 24).

IRODALOM

- Helis E, Augustincic L, Steiner S, et al. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 347–359.
- Józán P. Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. *Orv Hetilap* 2012; 153: 662–677.
- Józán P. Válság és megújulás a második világháború utáni epidemiológiai fejlődésben. Műhelytanulmányok, MTA Társadalomkutató Központ; Budapest: 2008. 126.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Egyre „céltartóbb” lipid terápiás szokásaink – a magyar MULTI GAP 2010 eredményei. *Orvosi Hetilap* 2011; 152: 822–827.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Tükör által eredményesebben – a Magyar MULTI GAP 2011 eredményei. *Metabolizmus* 2012; 10: 2–7.
- Mark L, Paragh Gy, Karadi I, et al. An attempt to make lipid-lowering therapy more effective in Hungary. The results of MULTI GAP 2010 and the Plus Program. *Arch Med Sci* 2011; 7: 760–766.
- Mark L, Paragh Gy, Karadi I, et al. How can we further improve the LDL-cholesterol target level achievement rate based on the Hungarian MULTI GAP 2011 study results and considering the new European dyslipidaemia guidelines? *Arch Med Sci* 2012; 8: 608–613.
- Hermans MP, Cabezas MC, Strandberg T, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 445–454.
- Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 221–230.
- Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2 Investigators. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009; 120: 28–34.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (Suppl 10): 1K–34K.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
13. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
 14. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Versus Apolipoprotein B in Cardiovascular Risk Stratification Do the Math. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 457–463.
 15. A IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia. *Metabolizmus* 2010; 8 (Suppl A): 2–96.
 16. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495–506.
 17. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
 18. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10158 incident cases among 262525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
 19. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I): a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.
 20. Chapman JM, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1341–1361.
 21. Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 405–415.
 22. Sniderman AD. Differential response of cholesterol and particle measures of atherogenic lipoproteins to LDL lowering therapy: implications for clinical practice. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 38–42.
 23. Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Az igazán atherogen koleszterin. *Metabolizmus* 2011; 9: 146–150.
 24. Reiber I, Mező I, Mark L, et al. The good, the bad, and the atherogenic. Letter to the Editor. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1333–1334.
 25. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as a risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294: 326–333.
 26. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302–1309.
 27. Mahajan N, Ference BA, Arora N, et al. Role of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in predicting cerebrovascular events in patients following myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1694–1699.
 28. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 316–322.
 29. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 258–270.
 30. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: The Lipid Treatment Assessment Project 2. *Atherosclerosis* 2012; 224: 150–153.
 31. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, et al. On treatment non-High-Density Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratio in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1521–1528.
 32. Reiber I, Mezo I, Kalina A, et al. Postprandiale triglyceride levels in familial combined hyperlipidemia. The role of apolipoprotein E and lipoprotein lipase polymorphisms. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 394–400.
 33. Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, et al. Correlation of non-High-Density Lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin+fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia (A subanalysis of the SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2009; 104: 548–553.
 34. Farnier M, Taggart W, Dong Q, et al. Influence of simvastatin, fenofibrate and/or ezetimibe on correlation of LDL and non-HDL cholesterol with apolipoprotein B in mixed dyslipidemic patients. *J Clin Lipidol* 2011; 8: 160–172.